

WO 94/01090



**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : <b>A61K 9/16, 9/14, 47/42</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 94/01090</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>20. Januar 1994 (20.01.94)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE93/00592</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>5. Juli 1993 (05.07.93)</b> (30) Prioritätsdaten: <b>P 42 21 880.2      3. Juli 1992 (03.07.92)      DE</b> (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>ALFA-TEC-PHARMA GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 519, D-69120 Heidelberg (DE).</b> (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : <b>WUNDERLICH, Jens-Christian [DE/DE]; Bothestr. 52, D-69126 Heidelberg (DE). SCHICK, Ursula [DE/DE]; Porphystr. 2, D-69198 Schriesheim (DE). WERRY, Jürgen [DE/DE]; Weimarer Str. 20, D-67071 Ludwigshafen (DE). FREIDENREICH, Jürgen [DE/DE]; Huberweg 26, D-69198 Schriesheim (DE).</b>		(74) Anwalt: <b>HÜBNER, Helmut; Kuhnlen, Wacker &amp; Partner, Alois-Steinecker-Str. 22, D-85354 Freising (DE).</b>  (81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: <b>SOLID AND LIQUID SOLUTIONS OF DRUGS WHICH ARE NOT READILY SOLUBLE IN WATER</b> (54) Bezeichnung: <b>FESTE UND FLÜSSIGE LÖSUNGEN VON SCHWER WASSERLÖSLICHEN ARZNEISTOFFEN</b> (57) Abstract <p>Active substances, such as drugs, which are not readily soluble in water, are converted to the dissolved (molecular-dispersed) state by dissolving them in a hydrophilic peptide with a molecular weight of more than 100 Daltons, such as a gelatin. This ensures the solubility of the drugs both during storage and when the preparation is used by the end-user or patient, without the need for organic solvents or for solubilizers with undesirable side-effects.</p> (57) Zusammenfassung <p>Schwerwasserlösliche Wirkstoffe, z.B. Arzneistoffe, werden dadurch in den gelösten (molekulardispersen) Zustand überführt, daß man sie in einem hydrophilen Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D, z.B. Gelatine, auflöst. Dadurch ist die Löslichkeit sowohl beim Lagern als auch bei der Anwendung der Zubereitung durch den Verbraucher bzw. Patientent gewährleistet, ohne daß organische Lösungsmittel oder unerwünschte Nebenwirkungen verursachende Lösungsvermittler benötigt werden.</p>			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5

***Feste und flüssige Lösungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen***

10 Die vorliegende Erfindung betrifft eine schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltende Zubereitung, die gekennzeichnet ist durch eine molekulardisperse Verteilung des schwer wasserlöslichen Arzneistoffs in einem hydrophilen Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung solcher, schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitungen.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, die solche Zubereitungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen enthalten.

Das Problem der Lösungsvermittlung oder Solubilisation von schwer wasserlöslichen Stoffen ist beispielsweise in der pharmazeutischen Technologie hinreichend bekannt. Das Vorliegen im gelösten und undissoziierten Zustand ist wesentliche Voraussetzung für eine Resorption des Stoffes im Organismus. Um diesem Problem Abhilfe zu schaffen, existieren eine Reihe von Möglichkeiten:

30

Veränderungen am Molekül selbst sind Maßnahmen wie Salzbildung oder Einführung eines hydrophilen Molekülrestes. Solche Eingriffe führen zwar zu Verbindungen, die besser wasserlöslich, jedoch dissoziiert bzw. in ihrer ursprünglichen Molekülstruktur verändert sind.

35

Der Einsatz organischer Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol oder Polyethylenglykolen, z.B. in flüssigen Zubereitungen ist nicht immer wünschenswert oder erfolgsversprechend, wenn man bedenkt, daß bei wäßriger Verdünnung im physiologischen Milieu die so in Lösung gehaltenen Stoffe ausfallen können und damit nicht resorptionsfähig sind.

Setzt man Tenside als Lösungsvermittler ein oder stellt wasserlösliche Komplexe (z.B. Cyclodextrin-Einschlußverbindungen) her, so muß man mögliche, nicht erwünschte Nebenwirkungen, wie beispielsweise die membranschädigende Zellwirkung solcher Stoffe, bedenken.

Zuletzt seien noch die hydrotropen Substanzen, wie Harnstoff oder N-Methylacetamid genannt, die jedoch, um eine echte Lösung zu erhalten, in Konzentrationen von 20-30% angewendet werden müssen.

So kann man zusammenfassend feststellen, daß der bisherige Stand der Technik keine befriedigenden Lösungen anbietet und in vielen Fällen für besonders problematische Stoffe noch immer keine ausreichende Lösungsvermittlung gefunden wurde.

Diese Tatsache führt dazu, daß arzneiliche Zubereitungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen hinsichtlich ihrer Herstellung und Anwendung in der Therapie als kritisch zu beurteilen sind.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, schwer wasserlösliche Arzneistoffe in eine solche Form zu überführen, daß der gelöste (molekulardisperse) Zustand des Arzneistoffs auf einfache Weise, ohne an die Anwesenheit organischer Lösungsmittel oder unerwünschte Nebenwirkungen verursachende Lösungsvermittler direkt gebunden zu sein, sowohl beim Lagern als auch bei der Anwendung der Zubereitung durch den Verbraucher bzw. Patienten gewährleistet ist.

Insbesondere ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltende Arzneimittel zu entwickeln, die die zum Stand der Technik genannten Nachteile vermeiden und daher die Wirksamkeit bzw. Bioverfügbarkeit solcher Stoffe verbessern, um eine effektive therapeutische Nutzung derartiger Pharmaka zu erreichen.

10 Diese Aufgabe wird durch eine schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltende Zubereitung gelöst, die gekennzeichnet ist durch eine molekulardisperse Verteilung des schwer wasserlöslichen Arzneistoffs in einem hydrophilen Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D.

15 Weiterhin wird diese Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung solcher, schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitungen gemäß Anspruch 24 gelöst. Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen sowie des Verfahrens zu ihrer Herstellung werden in den Unteransprüchen genannt und beansprucht.

Schließlich wird diese Aufgabe durch pharmazeutische Zubereitungen gelöst, die solche Zubereitungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen enthalten.

25 Die vorliegende Erfindung beruht nun auf der völlig überraschenden Feststellung, daß allein ein hydrophiles Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D ausreichend ist, schwer wasserlösliche Arzneistoffe in gelöster Form so zu stabilisieren, daß keine Zusätze von organischen Lösungsmitteln bzw. Lösungsvermittlern mehr notwendig sind.

30 Derartige erfindungsgemäße Systeme können als flüssige, wäßrige Lösungen vorliegen, aber es kann auch durch geeignete Verfahren das Lösungsmittel entzogen werden (z.B. Sprüh- oder Gefriertrocknung). Die so getrockneten Produkte lassen

sich durch Wasserzusatz bzw. im physiologischen Milieu wieder zu ihrem Ausgangszustand auflösen (redispersieren).

5 Der Arzneistoff bzw. Arzneistoffgemische liegen erfindungsgemäß in molekulardisperser Form vor.

10 Das Ausmaß und die arzneistoffspezifischen Grenzkonzentrationen, bei denen der molekulardisperse Anteil in ein disperses System übergeht, läßt sich durch Auswahl geeigneter hydrophiler Peptide mit einem besonders hohen Anteil lipophiler Bereiche etc., aber auch durch Zusätze, die die Helixkilität des hydrophilen Peptids beeinflussen können, wie z.B. Polythylenglykole, Tenside etc., einstellen.

15 In diesem Sinne kann daher der Arzneistoff in der erfindungsgemäßen Form auch gleichzeitig teils molekulardispers, teils dispers vorliegen. So können auch Arzneistoffe in kolloiddisperser Form (Nanosole, die in zahlreichen Patentanmeldungen der ALFATEC-Pharma GmbH ausführlich beschrieben werden) bis hin zu grobdisperser Form vorliegen.

25 Durch Zusätze von Weichmachern, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Triacetin, Sorbitol, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucosesirup, Polyole, Zuckeralkohole; sowie deren Mischungen lassen sich ferner halbfeste bis gelförmige Konsistenzen einstellen, wie sie von klassischen Weichgelatine kapseln oder den in zahlreichen Patentanmeldungen der ALFATEC-Pharma GmbH beschriebenen Cryopellets bekannt sind.

30 Unter einem hydrophilen Peptid im Sinne der Erfindung versteht man eine aus Aminosäuren oder Derivaten von Aminosäuren aufgebaute Substanz natürlichen, synthetischen oder partialsynthetischen Ursprungs mit einem Molekulargewicht über  
35 100 D.

Insbesondere kann es sich um Kollagen, Kollagenderivate oder von Kollagen abgeleitete Substanzen aus der folgenden Gruppe handeln: Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate; sowie deren Mischungen.

5

Erfindungsgemäß sind auch hydrophile Peptide, wie beispielsweise Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate, Albumine, Caseinhydrolysate, Casein; sowie deren Mischungen in diese Definition einbezogen.

10

Es hat sich weiterhin gezeigt, daß die Verwendung eines hydrophilen Peptids als lösungsvermittelnde Substanz für schwer wasserlösliche Arzneistoffe nicht nur den Vorteil einer Stabilisierung des Arzneistoffs in wäßriger Lösung bietet, sondern darüberhinaus noch weiterreichenden Nutzen aufweist.

15

Der Arzneistoff liegt in einer erfindungsgemäßen Zubereitung einerseits geschützt vor äußeren Einflüssen wie z.B. Licht, Luftsauerstoff etc. vor. Liegt die erfindungsgemäße Zubereitung in fester, wiederauflösbarer Form vor, ist darüberhinaus ein Schutz empfindlicher Arzneistoffe vor Feuchtigkeit bzw. Feuchtigkeitszutritt gewährleistet. Damit sind solche Arzneistoffe in ihren Zubereitungen gleichzeitig

20

25

wirksam vor Aktivitätsverlusten durch Zersetzungsprozesse bewahrt.

Weiterhin können hydrophile Peptide, insbesondere von Kollagen abgeleitete Substanzen vorteilhafterweise einen unangenehmen Geschmack des schwer wasserlöslichen Arzneistoffes in einer erfindungsgemäßen Zubereitung überdecken. Diese Geschmacksüberdeckung kann noch verstärkt werden durch Zusatz von Sorbitol, der neben seiner Eigenschaft als Weichmacher vorteilhaft die Funktion eines Süßstoffs mit nicht-kariogener Eigenschaft besitzt.

30

35

Um die physiologischen Hintergründe der Resorption von Arzneistoffen im allgemeinen und die verbesserte Resorptionsquote der erfindungsgemäßen Pelletformulierungen ausreichend zu erläutern, ist zunächst eine Betrachtung zum Mechanismus der physiologischen Resorption von Arzneistoffen erforderlich, wie er auch in einschlägigen Publikationen dargestellt wird. Allerdings ist die vorliegende Erfindung weder an den folgenden Versuch einer wissenschaftlichen Erklärung der erfindungsgemäß auftretenden Phänomene gebunden noch kann sie hierdurch eingeschränkt werden.

Die passive Arzneistoffresorption erfolgt nach heutigem Erkenntnisstand (Theorie nach Brodie et al.), wenn folgende Bedingungen vorliegen:

- a) die Gastrointestinalmembran wirkt als Lipidbarriere,
- b) der Arzneistoff wird nur in gelöster und ungeladener, d.h. nichtionisierter Form aufgenommen,
- c) saure Arzneistoffe werden bevorzugt im Magen, basisische Arzneistoffe bevorzugt im Darm resorbiert.

Nach der peroralen Aufnahme eines Arzneistoffs in den Organismus wird seine Resorption, d.h. der Übertritt in den allgemeinen Kreislauf (Biophase) in starkem Maße durch physikalische Barrieren behindert (siehe Fig. 3), nämlich

- durch die Mucus-Schicht und eine wässrige, daran anhängende Schicht
- die Zellmembranen der intestinalen Epithelzellen mit der daran kovalent gebundenen Glykocalix sowie
- die sogenannten "Tight Junctions", die die Epithelzellen an ihrer apikalen Seite miteinander verbinden.



Diese Barrieren bedingen, daß die Resorption von Arzneistoffen hauptsächlich abhängig von ihrem Verteilungsmechanismus und Ladungszustand - durch die Lipid-Doppelschichten erfolgt (sogenannte passive Diffusion).

Die Epithelzellen des gesamten Magen-Darm-Traktes sind mit einer Mucus-Schicht bedeckt, die aus Mucinen (Glykoproteinen), Elektrolyten, Proteinen und Nucleinsäuren besteht. Vor allem die Glykoproteine bilden mit dem Hauptanteil des Mucos, nämlich Wasser, eine viskose Gelstruktur, die in erster Linie Schutzfunktionen für die darunter liegende Epithelschicht ausübt. Die Mucusschicht ist an die apikale Oberfläche der Epithelzellen über die Glykocalix gebunden. Die Glykocalix hat ebenfalls eine Glykoproteinstruktur, die kovalent an Bausteine der Membran-Doppelschicht der Epithelzellen gebunden ist. Die verzweigten Polysaccharide der Glykocalix, die entweder direkt an amphiphile Moleküle der Doppelmembran oder an die Doppelmembran inkorporierte Proteine kovalent gebunden sind, besitzen geladene N-Acetyl-Neuraminsäure- und Sulfat-Reste und sind daher negativ geladen, was zu einer elektrostatischen Bindung oder Abstoßung von geladenen Arzneistoffmolekülen bzw. von elektrostatisch geladenen Partikeln führen kann. Die Epithelzellmembranen bestehen aus Phospholipid-Doppelschichten, in die Proteine über ihre hydrophoben Bereiche verankert sind. Die Phospholipid-Doppelschichten mit ihrem lipophilen Anteil stellen eine weitere Barriere für den Transport der zu resorbierenden Arzneistoffe dar.

Offensichtlich liegt der Arzneistoff in einer erfindungsgemäßen Formulierung sowohl in molekulardisperser (gelöster) Form, aber auch in einer Konjugatbindung mit dem hydrophilen Peptid vor, so daß die bekannten Resorptionsbarrieren besser überwunden werden und Resorption bzw. Bioverfügbarkeit einer erfindungsgemäßen Zubereitung deutlich gesteigert werden.

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß eine solche Steigerung gegenüber herkömmlichen Zubereitungen bei der Applikation in vivo zu erreichen ist.

5

Somit läßt sich zusammenfassend sagen, daß die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung schwer wasserlöslicher Arzneistoffe zur Verfügung stellt, die dadurch gekennzeichnet ist, daß das Ausmaß der in vivo Resorption des schwer wasserlöslichen Arzneistoffes aus einer molekulardispersen Verteilung in einem hydrophilen Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D, im Vergleich zu herkömmlichen Zubereitungen um 50% bis 100% gesteigert wird.

15 Neben einer gesteigerten Resorption ist ebenfalls eine erhöhte Blutplasmakonzentration sowie ein schnellerer Anstieg derselben, im Vergleich zu handelsüblichen Präparaten zu beobachten.

20 Die gesteigerte Resorptionsrate des Arzneistoffes aus einer erfindungsgemäßen Zubereitung läßt sich weiterhin sehr eindrucksvoll zeigen, wenn man beispielsweise den peroralen Applikationsweg einer pharmazeutischen Zubereitung betrachtet:

25

Nach Wiederauflösen einer erfindungsgemäßen Zubereitung im physiologischen Milieu bleibt die molekulardisperse Verteilung eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffes erstaunlicherweise erhalten. Die Freigabe des Arzneistoffs aus seiner Zubereitung erfolgt ohne vorgelagerten Gleichgewichtsprozeß, im Gegensatz zu herkömmlichen, Solubilisatoren enthaltenden Zubereitungen. Weiterhin sind Ausfällungen bzw. Ausflockungen durch die mit den zu resorbierenden Substanzen gebildeten inter- und intramolekularen Konjugate bzw. Einlagerungen aus Gelatine bzw. einer von Kollagen abgeleiteten Substanz wirksam verhindert. Diese umhüllende (viskose) Solschicht

30  
35

schützt den Arzneistoff beispielsweise vor physiologischen Einflüssen, sodaß er nicht aus dem Konjugat mit der Gelatine verdrängt wird. Auf diese Weise wird vorteilhaft der Erhalt der molekulardispersen Verteilung des Arzneistoffs von der Freisetzung aus der Arzneiform bis zur nachfolgenden Resorption sichergestellt. Dieser Schutz kann noch verstärkt werden, indem in die Zubereitung pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wie beispielsweise Puffersubstanzen (z.B. Dinatriumhydrogenphosphat) eingearbeitet werden.

Desweiteren zeigt eine im physiologischen Milieu schmelzende erfindungsgemäße Masse aus einem schwer wasserlöslichen Arzneistoff und Gelatine eine hohe Affinität zu Schleimhautoberflächen. Dieses Anheften oder Ankleben an der Schleimhaut (Bioadhäsion) bewirkt einen direkten Kontakt des Arzneistoffes mit der physiologischen Resorptionsbarriere.

Überraschenderweise werden Arzneistoffe, die in herkömmlicher, kristalliner Form aufgrund ihrer schlechten Benetzbarkeit Bioverfügbarkeitsprobleme aufweisen, aus einer festen bzw. trockenen, erfindungsgemäßen Zubereitung ohne solche Probleme im physiologischen Milieu wiederaufgelöst und stehen in molekulardisperser Form für die Resorption zur Verfügung. Aus diesem Grund kann auf den Einsatz größerer Mengen von Tensiden oder Netzmitteln, wie es für herkömmliche Zubereitungen notwendig und üblich ist, um schwer wasserlösliche Arzneistoffe überhaupt ausreichend benetzbar zu machen, verzichtet werden.

Erstaunlicherweise finden aufgrund der molekulardispersen Verteilung des Arzneistoffs in den erfindungsgemäßen Zubereitungen keinerlei Änderungen von Kristallmodifikationen eines Arzneistoffs mehr statt. So kann die Erfindung vorteilhafterweise auch für solche Arzneistoffe eingesetzt werden, die während der Herstellung bzw. Lagerung einer ent-

sprechenden Arzneiform zu Modifikationsänderungen neigen und deshalb Bioverfügbarkeitsprobleme zur Folge haben.

5 Der Lösevorgang aus einer erfindungsgemäßen Zubereitung als zeitbestimmender Faktor hängt ausschließlich von der Art und Zusammensetzung des ausgewählten hydrophilen Peptids ab und ist in der Freisetzung modulierbar. So können Akutformen, wie auch Retardformen formuliert werden.

10 Gelatine ist ein aus kollagenhaltigem Material gewonnenes Skleroprotein, das je nach Herstellungsprozeß unterschiedliche Eigenschaften hat. Sie besteht im wesentlichen aus vier Molekulargewichtsfractionen, die die physikalisch-chemischen Eigenschaften in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und pro-

15 zentuale Gewichtsanteil beeinflussen. Je höher z.B. der Anteil Mikrogel ( $10^7$  bis  $10^8$  D) liegt, desto höher ist auch die Viskosität der wäßrigen Lösung. Handelsübliche Sorten enthalten bis zu 15 Gewichtsprozent Mikrogel. Die Fraktionen der alpha-Gelatine und deren Oligomere ( $9,5 \times 10^4$  /  $10^5$  bis

20  $10^6$  D) sind entscheidend für die Gelfestigkeit und liegen üblicherweise zwischen 10 und 40 Gewichtsprozent. Molekulargewichte unterhalb der alpha-Gelatine werden als Peptide bezeichnet und können in herkömmlichen Gelatinequalitäten (niedrigbloomig) bis zu 80 Gewichtsprozent betragen.

25 Gelatine besitzt ein temperatur- und konzentrationsabhängiges Sol-Gel-Umwandlungsverhalten, das von der molekularen Zusammensetzung abhängig ist. Als Konventionsmethode für das Gelbildungsvermögen wird die Bloomzahl angegeben. Niedrige

30 Handelsqualitäten beginnen bei 50 Bloom, hochbloomige Sorten liegen bei etwa 300 Bloom.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften variieren je nach Herstellungsverfahren, wobei besonders schonend gewon-

35 nene Gelatinesorten (geringer Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren und Peptiden) kurze Sol-Gel-Umwandlungsgeschwindig-

keiten und Schmelzpunkte oberhalb 37°C (gemessen als 10%ige Lösung) aufweisen. Bei besonders schonender Herstellungsweise bleibt die Sekundär- und Tertiärstruktur des Kollagens in der Gelatine weitgehend erhalten.

5

Fraktionierte Gelatine stellt den Spezialfall von Gelatine dar und wird durch spezielle Herstellungstechniken, wie z.B. Ultrafiltration aus herkömmlicher Gelatine gewonnen. Die Zusammensetzung kann z.B. durch Entfernung von Peptiden (MG < 9,5 x 10<sup>4</sup> D) oder durch Mischungen aus Einzelfractionen wie z.B. alpha-Ketten, dimeren und trimeren Ketten oder Mikrogel varriert werden.

Darüberhinaus hat Gelatine bzw. fraktionierte Gelatine gute Tensideigenschaften mit Schutzkolloidwirkung und Emulgatoreigenschaft.

Kollagen in nativer Form ist wasserunlöslich. Durch spezielle Herstellungsverfahren gibt es heute lösliche Kollagentypen mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von ca. 300.000 D.

Kollagenderivate sind veränderte Kollagenmoleküle, die beispielsweise mit Crosslinkern dreidimensional vernetzt sein können oder z.B. auf andere Art und Weise chemisch vernetzt sein können.

Gelatinederivate sind chemisch veränderte Gelatinen, wie z.B. succinylierte Gelatine, vernetzte Polypeptide oder Oxypolygelatine, die auch als Plasmaexpander bekannt sind. Solche Plasmaexpander können auch spezielle Elektrolytzusätze enthalten.

Unter Kollagenhydrolysat wird ein von Kollagen oder Gelatine druckhydrolytisch oder enzymatisch gewonnenes Produkt verstanden, das kein Sol-Gel-Umwandlungsvermögen mehr aufweist.

Kollagenhydrolysate sind leicht kaltwasserlöslich und die Molekulargewichtszusammensetzung kann zwischen einigen Hundert D bis unterhalb von  $9,5 \times 10^4$  D liegen. Auf enzymatischem Wege gewonnene Produkte sind in der molekularen Zusammensetzung homogener und zeigen noch gute Tensid- und Emulgatorwirkung.

Neuentwickelte Produkte stellen die Pflanzenproteine und deren Hydrolysate dar, die in ihren Eigenschaften weitgehend den Kollagenhydrolysaten entsprechen. Sie werden vorzugsweise aus Weizen und Soja gewonnen und besitzen beispielsweise Molekulargewichte von 200.000-300.000 D bzw. 1.000-10.000 D.

Elastinhydrolysate werden enzymatisch aus Elastin gewonnen und bestehen aus einer einzigen Polypeptidkette mit einem hohen Anteil an nichtpolaren Aminosäuren. Sie können daher auch in lipophilen Systemen verwendet werden. Elastinhydrolysate weisen ein Molekulargewicht von 2.000 - 3.000 D auf und sind auf der Haut stark filmbildend.

Der Arzneistoff kann in den helikalen Bezirken des hydrophilen Peptids z.B. durch lipophile Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken, ionische Wechselwirkungen, polare Wechselwirkungen, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen etc. molekulardispers stabilisiert werden.

Die Helikalität ist von der molekularen Zusammensetzung, der Polymolekularität, dem Racemisierungsgrad der alpha-C-Atome in den Peptideinheiten, dem Gehalt an Prolin bzw. Hydroxyprolin und dem Gehalt an helikophoben Aminosäuren abhängig. Diese Parameter können durch geeignete Herstellungsverfahren in weiten Grenzen beeinflusst werden.

Bei Wiederauflösen einer erfindungsgemäßen Zubereitung rekonstituieren sich diese helikalen Strukturen sehr schnell,

vor allem im physiologischen Milieu bei 37°C. Dies geschieht bereits, wenn die vorliegenden Konzentrationen des hydrophilen Peptids sehr gering sind.

- 5 Durch ein derartiges Ordnungsprinzip im molekularen Bereich bleibt der Arzneistoff in molekulardisperser Form an der Helix angelagert (Konjugatbildung) und wird so wirksam vor Ausfällungen bzw. Ausflockungen geschützt. Daher kann ein Arzneistoff aus einem solchen, stabilisierten, erfindungsge-  
10 mäßigen System idealerweise direkt resorbiert werden.

- Bei Arzneistoffen, die extrem thermolabil sind, ermöglicht die Erfindung in einer weiteren Ausführungsform vorteilhaft-  
15 erweise, Zubereitungen mit erfindungsgemäßen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die unter ausschließlich kalten Bedingungen, d.h. bei Raumtemperatur ohne Anwendung von Wärme hergestellt sind, z.B. durch Lyophilisation. Bei die-  
ser Vorgehensweise kann man ein hydrophiles Peptid, ausge-  
wählt aus der Gruppe bestehend aus: Pflanzenproteine, Pflan-  
20 zenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate, Kollagenhydroly-  
sate, kaltwasserlösliche Gelatine, Gelatinederivate; sowie deren Mischungen; mit einem Maximum der Molekulargewichts-  
verteilung unterhalb  $10^5$  D, verwenden.

- 25 Darüberhinaus stellt diese Ausführungsform der Erfindung eine Zubereitung zur Verfügung, die sich besonders schnell in kaltem Wasser auflöst, in der Regel innerhalb von 2 min. Eine solche Zubereitung eignet sich für pharmazeutische Akutformen und Parenteralia, sowie zur Herstellung von  
30 Trinklösungen oder Instantzubereitungen zur innerlichen und äußerlichen Anwendung.

- Erfindungsgemäß können auch hydrophile Peptide verwendet werden, die sol-gel-bildende Eigenschaften aufweisen, wie  
35 beispielsweise Gelatine oder fraktionierte Gelatine. Solche Substanzen können in Abhängigkeit ihrer molekularen Zusam-

mensetzung beispielsweise für feste Zubereitungen eingesetzt werden, die den Arzneistoff schnell oder langsam in wäßrigem Medium bei 37°C freisetzen.

- 5      Langsam freisetzende Formulierungen können auch zur Herstellung einer den Arzneistoff linear freisetzenden Retardform verwendet werden.

10      Für solche Retardformulierungen können neben den hydrophilen Peptiden, übliche Hilfsstoffe zur Retardierung verwendet werden, z.B. Alginat, Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon, natürliche oder modifizierte Stärken, Polyacrylsäure und Polymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern, hydrophile Gummen etc.; sowie deren Mischungen.

15      Vorteilhafterweise können zur Herstellung erfindungsgemäßer Formulierungen auch pharmazeutisch akzeptable Vernetzungsmittel wie z.B. Citral, Xylose oder andere Aldosen, etc. verwendet werden.

20      Neben der Verwendung zu Retardierungszwecken können diese Stoffe, bei Zusatz in geringer Menge, insbesondere zu Gelatine, noch weitere Effekte bewirken. Sie besitzen beispielsweise die Eigenschaft, die Tripelhelices von Gelatine miteinander zu verknüpfen. Geschieht dies nur an wenigen Punkten, bleiben die Eigenschaften des Makromoleküls Gelatine in einer derartigen Form erhalten, daß der Arzneistoff in den Molekülverbänden in molekulardisperser Form wirksam stabilisiert und fixiert wird.

30      Weiterhin lassen sich helikale Strukturen des hydrophilen Peptids, z.B. von Gelatine oder fraktionierter Gelatine, durch Zusätze wie z.B. Weichmacher, Tenside etc. stark beeinflussen. So fördert z.B. Glycerin, Polyethylenglykole etc. die Ausbildung helikaler Konformationen und trägt eben-

35



falls vorteilhaft zur Stabilisierung eines erfindungsgemäßen molekulardispersen Systems bei.

Überraschenderweise hat sich zusätzlich gezeigt, daß eine  
5 Kombination von Gelatine mit Weichmachern als sogenannter "Enhancer" (Resorptionsbeschleuniger) wirkt. Dadurch wird der Resorptionsprozeß eines Arzneistoffes erheblich erleichtert bzw. beschleunigt und vor allem signifikant gesteigert gegenüber den Zubereitungen des Standes der Technik.

10 Daher stellt die vorliegende Erfindung auch einen Enhancer zur Verfügung, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er eine Kombination wenigstens eines hydrophilen Peptids, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Kollagenderivate, 15 Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate, Albumine, Caseinhydrolysate; Caseine; sowie deren Mischungen; mit einem Weichmacher, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, 20 Triacetin, Sorbitol, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucosesirup, Polyole, Zuckeralkohole; sowie deren Mischungen, enthält.

25 Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ergibt sich insbesondere bei schwer wasserlöslichen Peptidarzneistoffen, wie z.B. Renin-Antagonisten. Da Peptidarzneistoffe nach der Applikation im Magen-Darm-Trakt einem erhöhten enzymatischen Abbau (Inaktivierung noch vor der Resorption) durch physiologische Enzyme unterliegen, versucht man 30 durch Derivatisierung, z.B. durch Einführung von Schutzgruppen, den Peptidarzneistoff gegenüber den gastrointestinalen Enzymen zu stabilisieren. Dadurch steigt aber der lipophile Charakter solcher Arzneistoffmoleküle an, verbunden mit einer Verschlechterung ihrer Wasserlöslichkeit.  
35

Solche derivatisierten Peptidarzneistoffe können zur Herstellung einer erfindungsgemäßen, molekulardispersen Verteilung besonders geeignet sein. Wechselwirkungen lipophiler Molekülteile mit lipophilen Bezirken in den helikalen Strukturen des hydrophilen Peptids lassen sich dabei vorteilhaft zur Stabilisierung des molekulardispersen Systems ausnutzen.

Solche erfindungsgemäßen Zubereitungen, die Peptidarzneistoffe enthalten, können vorteilhaft gleichzeitig übliche Penetrationsbeschleuniger (Enhancer) oder Proteaseinhibitoren enthalten.

Herkömmliche Penetrationsbeschleuniger können beispielsweise in folgende Gruppen unterteilt werden:

- 15 - Chelatoren, wie z.B. Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Citronensäure, Salicylate, N-Acylderivate von Kollagen oder von Kollagen abgeleiteten Substanzen, N-Amino-acylderivate von beta-Diketonen (Enamine);
- 20 - Surfactants, wie z.B.: Natriumlaurylsulfat, Polyoxyethylen-9-laurylether, Polyoxyethylen-20-cetylether;
- 25 - Non-Surfactants, wie z.B. ungesättigte zyklische Harnstoffverbindungen, 1-Alkyl- und 1-Alkenyl-azacycloalkan-Derivate;
- 30 - Gallensaure Salze und Derivate, wie z.B. Natrium-deoxycholat, Natrium-glykocholat, Natrium-taurodihydrofusidat (STDHF), Natrium-glykodihydrofusidat;
- 35 - Fettsäuren und Derivate, wie z.B. Ölsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Acylcarnitine, Acylcholine und ihre Mono- und Diglyceride;

Auf diese Art und Weise kann, besonders im Falle von Peptidarzneistoffen, ihre bekannt niedrige Resorptionsquote im Gastrointestinaltrakt noch weiter erhöht werden, als es mit einer erfindungsgemäßen Zubereitung ohne zusätzliche Penetrationsbeschleuniger ohnehin schon möglich ist.

Das hydrophile Peptid, wie z.B. Gelatine besitzt dabei noch eine weitere Eigenschaft. Schleimhautirritierende Wirkungen von üblichen Penetrationsbeschleunigern können wirksam vermindert werden.

Enthalten erfindungsgemäße Zubereitungen Weichmacher, können diese eine halbfeste bis gelförmige Konsistenz aufweisen und können sowohl in Form von Cryopellets, z.B. als einzeldosierte Arzneiform, als auch für Kapselfüllungen, z.B. in Weichgelatinekapseln verwendet werden.

Konventionelle Kapselfüllrezepturen bestehen in vielen Fällen aus Lösungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen in organischen Lösungsmitteln, kompliziert zusammengesetzten Lösungsmittelgemischen und Lösungsvermittlern wie z.B. Polyethylenglykolen, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, 1,2-Propandiol, Polyoxyethylenpolyoxypropylencopolymerisate, Tetrahydrofurfurylalkohol und anderen mehrwertigen Alkoholen.

Setzt man nun erfindungsgemäße Systeme als Füllungen für herkömmliche Weichgelatinekapseln ein, so ergeben sich folgende Vorteile:

30 - Herkömmliche, kompliziert zusammengesetzte Lösungsmittelgemische (siehe oben) können mengenmäßig reduziert werden bzw. auf einzelne Komponenten kann ganz verzichtet werden.

35

- Es erfolgen keine Ausflockungen bzw. Ausfällungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen, wie sie bei herkömmlichen Füllrezepturen im physiologischen Milieu auftreten können.

5

Bekannte, pharmazeutische Stoffe, die als Lösungsvermittler verwendet werden, können durch die vorliegende Erfindung in ihrer Menge reduziert werden bzw. in Kombination mit dem erfindungsgemäßen hydrophilen Peptid zu neuen Eigenschaften der pharmazeutischen Formulierung führen. So können selbst insbesondere Stoffe, wie z. B. Polyethylenglykol 200 oder 400, Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykoether oder 1,2-Propylenglykol zu diesen neuen Eigenschaften führen.

15 Ebenso können auch Arzneistoffe, die nicht oder nur in geringem Anteil in Lösung gebracht werden können, in eine Form mit neuen Eigenschaften überführt werden, wobei der Arzneistoff z. T. in erfindungsgemäß gelöster (molekulärdisperser) Form als auch gleichzeitig in disperser oder grobdisperser Form vorliegen kann. Das gleiche gilt auch für Emulsionen.

25 Tenside gehen mit hydrophilen Peptiden, wie z.B. Gelatine oder Kollagenhydrolysaten starke Wechselwirkungen ein, z.B. Komplexe. Diese Komplexbildung ist umso stärker, je polarer beispielsweise ein Tensidanion (z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumdioctylsulfosuccinat) ist. Daraus ergibt sich, daß die erfindungsgemäße, solubilisierende Eigenschaft der hydrophilen Peptide mit der von Tensiden sinnvollerweise kombiniert werden kann.

30

Im gleichen Sinne wie Tenside können hydrotrope Stoffe wie z.B. Harnstoff, N-Methylacetamid oder Nicotinsäure erfindungsgemäß verwendet werden.

35 Die Anwesenheit von Gelatine bzw. einer von Kollagen abgeleiteten Substanz als Makromolekül primär biogenen Ursprungs

stellt darüberhinaus die größtmögliche Verträglichkeit einer erfindungsgemäßen Arzneizubereitung im Organismus sicher. Unerwünschte Nebenwirkungen von Hilfsstoffen, z.B. Irritationen von Schleimhäuten, wie sie etwa durch organische Lösungsmittel oder Tenside hervorgerufen werden können, fallen  
5 so ganz weg oder können zumindest entscheidend reduziert werden.

Bekanntermaßen besitzt Gelatine je nach Herstellungsverfahren einen isoelektrischen Punkt im sauren (Gelatine Typ B) oder im alkalischen Bereich (Gelatine Typ A). Diese Eigenschaft kann erfindungsgemäß zur direkten Bildung von Mikro- bzw. Nanokapseln in einer molekulardispersen Verteilung von Arzneistoff und beispielsweise von Kollagen abgeleiteten  
10 Substanzen ausgenutzt werden. So können bei Verwendung von Gelatinen mit entgegengesetzter Ladung in Mischung mit arzneistoffhaltiger Lösung (z.B. bei einem pH von 6-7) durch Entfernung des Lösungsmittels Mikrokapseln hergestellt werden. Bei Verwendung von Gelatinesorten oder Kollagenderiva-  
15 ten mit definierter molekularer Zusammensetzung lassen sich dreidimensionale Vernetzungen im Nanometerbereich durchführen. Gelatinen oder Kollagenhydrolysate können weiterhin mit einem Arzneistoff z.B. unter einem ca. 2-3%igen Zusatz von Salzen Konjugate bilden.  
20

25 Damit stellt die vorliegende Erfindung einen überaus wertvollen Beitrag zur sinnvollen therapeutischen Nutzung und Anwendung erfindungsgemäßer schwer wasserlöslicher Arzneistoffe enthaltenden Pharmaka dar.

30 Die Begriffe "Wirkstoffe" und "Arzneistoffe" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym gebraucht und umfassen definitionsgemäß sowohl Substanzen, die biologisch aktiv sein können und nicht oder noch nicht therapeutisch eingesetzt werden, wie auch Arzneistoffe, die dem Organismus zugeführt werden und mit diesem in Wechselwirkung treten.  
35

Unter schwer wasserlöslichen Arzneistoffen im Sinne der vor-  
liegende Erfindung versteht man Arzneistoffe, die Stoffei-  
5 genschaften wie geringe Löslichkeit, schlechte Benetzbar-  
keit, metastabile Modifikationen aufweisen und dadurch zu  
Bioverfügbarkeitsproblemen führen.

Unter dem Begriff "schwer wasserlöslich" werden im Sinne der  
vorliegenden Erfindung die in den Pharmakopoen beschriebenen  
10 Begriffe für Löslichkeiten wie "wenig löslich", "schwer lös-  
lich", "sehr schwer löslich" bis "praktisch unlöslich" zu-  
sammengefaßt.

Der Begriff "Arzneistoff" wird erfindungsgemäß wie folgt de-  
15 finiert:

Arzneistoffe können synthetischen, partialsynthetischen oder  
natürlichen Ursprungs sein, sowohl chemisch einheitliche  
Substanzen oder Substanzgemische sein, als auch Kombinati-  
20 onen aus verschiedenen pharmakologisch wirksamen Komponenten.  
Ferner soll der Arzneistoffbegriff aber auch Phytopharmaka  
und Pflanzenextrakte allgemein umfassen und schließlich auch  
Hormone, Vitamine und Enzyme miteinbeziehen.

25 Auch enantiomerreine Wirkstoffe oder Pseudoracemate sind er-  
findungsgemäß geeignet. Weiterhin können Wirkstoffe aus dem  
Bereich der diätetischen Lebensmittel (health care) sowie  
aus dem Bereich der Kosmetik verwendet werden.

30 Im Falle für die Erfindung geeigneter, schwer wasserlösli-  
cher Arzneistoffe besteht keinerlei Begrenzung bzgl. der  
chemischen Substanzklassen. Im folgenden werden beispielhaft  
chemische Substanzklassen und einige zugehörige Vertreter  
genannt:

35

1. Phenyl-ethylamin-Derivate, wie z.B., Salbutamol, Chloramphenicol;
- 5 2. Phenyl-propylamin-derivate, wie z.B. Haloperidol;
3. Phenyl-butylamin-Derivate, wie z.B. Fluspirilen, Verapamil;
- 10 4. Arylalkansäure-Derivate, wie z.B. Diclofenac, Indometacin;
5. Diphenylmethan-Derivate, wie z.B. Chlorphenoxamin, Diphenhydramin;
- 15 6. Dibenzocycloheptadiene und Dibenzocycloheptatriene, wie z.B. Amitriptylin;
7. Steroid-Derivate, wie z.B. Fuocortolon, Cortisonacetat;
- 20 8. Phenoether, wie z.B. Bezafibrat, Etacrynsäure;
9. 4-Aminobenzoessäure-Derivate, wie z.B. Bromhexin;
- 25 10. Anilid-Derivate, wie z.B. Paracetamol;
11. Anilin-Derivate, wie z.B. Mefenaminsäure;
12. Aromatische Carbonsäuren und Derivate, wie z. B. Acetylsalicylsäure;
- 30 13. Aryloxypropylamin-Derivate, wie z.B. Propranolol;
14. Sulfonamid-Derivate, wie z.B. Sulfaguanidin, Furosemid, Sulfamethoxazol;
- 35 15. Sulfonylharnstoff-Derivate, wie z.B. Glibenclamid;

16. Beta-Lactam-Antibiotika mit Benzylpenicillin-, Phenoxy-methylpenicillin- bzw. Cefalosporin C-Grundstruktur, wie z.B. Penicillin V, Amoxicillin;
- 5 17. Furan-Derivate, wie z.B. Nitrofurantoin;
18. Tetrahydrofuran-Derivate, wie z.B. Mefrusid;
- 10 19. Pyrazol-Derivate, wie Pyrazolinon-Derivate oder Pyrazolidin-3,5-dione, wie z.B. Oxyphenbutazon;
20. Imidazol-Derivate, wie z.B. Clotrimazol, Cimetidin, Benzimidazole wie z. B. Omeprazol;
- 15 21. Imidazolidin-Derivate, wie z.B. Phenytoin;
22. 1,3,4-Thiadiazol-Derivate, wie z.B. Acetazolamid;
- 20 23. Pyridine, wie z.B. Nifluminsäure;
24. Piperidin-Derivate, wie z.B. Pethidin;
25. Isochinolin-Derivate, wie z.B. Papaverin;
- 25 26. Thioxanthen-Derivate, wie z.B. Chlorprothixen;
27. Pyrimidin-Derivate, wie z. B. Brivudin, Hexahydropyrimidine, Uracile, Barbitursäurederivate, wie z.B. Allopurinol, Secbutabarbital, weiterhin Pyrazin-, Piperazin-, Chinazolin-Derivate;
- 30 28. Phenothiazin-Derivate und Azaphenothiazinderivate, wie z.B. Chlorpromazin;
- 35 29. 1,2,4-Benzothiadiazine, wie z.B. Hydrochlorothiazid;



30. Dibenzoazepin-Derivate, wie z.B. Imipramin;
- 5 31. Benzodiazepin-Derivate, wie z.B. Diazepam, Oxazepam;  
Chlordiazepoxid;
32. Purine, wie z.B. Theophyllin;
- 10 33. Pteridine, wie z.B. Methotrexat, Triamteren;
34. Salpetersäureester-Derivate, wie z.B. Isosorbiddinitrat;
- 15 35. Peptidarzneistoffe, wie z.B. Renin-Antagonisten;
- Weiterhin Arzneistoffe aus den Gruppen Derivate von aliphatischen Carbonsäuren, Naphthalin-Derivate, Anthracen-Derivate, Pyrrol-Derivate, Pyrrolidin-Derivate, sowohl Pyrrolidinon- als auch Pyrrolidindion-Derivate, Thiophen-Derivate, 20 Isoxazol-Derivate, Oxazol- und Oxazolidin-Derivate, 2-Imidazolin-Derivate, Benzimidazol-Derivate, 1,3-Thiazol-, 1,3-Thiazolidin-, 1,2,5-Thiadiazol-Derivate, Chroman-Derivate, Chinolin-Derivate, Morpholine, Morphinähnliche, Aminoalkohole, Guanidin-und Biguanidderivate, Oxazaphosphorine, Adamantan-Derivate, aus Isopren-Einheiten aufgebaute Stoffe natürlichen, partialsynthetischen oder synthetischen Ursprungs, etc.
- 25
- 30 Es können aber auch allgemein organische oder anorganische wie auch metallorganische Substanzen sein, bei welchen eine Lösungsvermittlung sinnvoll erscheint.
- 35 So können die erfindungsgemäßen Formulierungen auch vorteilhaft z. B. bei der Herstellung von photographischen Schichten eingesetzt werden.

Im folgenden wird das Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen, schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitung beschrieben.

- 5 Weitere Ausführungen hierzu sind in den "Feste und flüssige Lösungen von Flavonoiden" (11AL2725), "Pharmazeutische Zubereitung mit der Wirkung des Gingko biloba-Extrakts" (11AL2728) und "Feste und flüssige Lösungen von Gingko biloba-Extrakt" (11AL2726) betitelten Patentanmeldungen der
- 10 ALFATEC Pharma GmbH, gegebenenfalls der GGU mbH & Co. KG vom selben Tage, deren Inhalte auch zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht werden, beschrieben.
- 15 Im einfachsten Fall läßt sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung einer schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitung mit den folgenden Verfahrensschritten beschreiben:
- 20 a) Man suspendiert oder löst den Arzneistoff in einem Lösungsmittel und vermischt diese Suspension oder Lösung mit einer wässrigen Lösung eines hydrophilen Peptids mit einem Molekulargewicht über 100 D.
- 25 b) Aus dieser Lösung werden das oder die Lösungsmittel entfernt.

Üblicherweise beträgt das Mengenverhältnis von Arzneistoff zu dem hydrophilen Peptid 1:0,5 bis 1:1000, insbesondere

30 aber 1:2 bis 1:50, angegeben in Gewichtsteilen Trockensubstanz.

Diesem erfindungsgemäßen System können weitere zusätzliche hydrophile Makromoleküle, die die lösungsvermittelnde Wirkung des hydrophilen Peptids verstärken, u.U. sogar potenzieren können, wie z.B. Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine,

35

Traganth, Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginate, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykole, Polyacrylsäure, und Polymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern; sowie deren Mischungen, zu-

5       gesetzt werden.

Das Gewichtsverhältnis dieser hydrophilen Makromoleküle zu dem hydrophilen Peptid kann bis zu 1:1 betragen.

10

Dem nach dem beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten System können ggf. weitere für die entsprechende Verwendung geeignete Träger- und Hilfsstoffe zugesetzt werden. Solche können z.B. pharmazeutisch übliche Träger- und

15       Hilfsstoffe aus folgenden Gruppen sein:

1. zusätzliche Gerüstbildner,  
z.B. Dextrane, Saccharose, Glycin, Lactose, Sorbitol, Polyvinylpyrrolidon, Mannit; sowie Mischungen davon.
- 20       2. Füllstoffe, z.B. Stärke.
3. Tenside, z.B. Polysorbate
- 25       4. pH-Korrigentien bzw. Puffersubstanzen, z.B. Dinatriumcitrat, Dinatriumphosphat etc.
5. Farbstoffe, z.B. Curcumin
- 30       6. aromatisierende Zusätze bzw. Geschmackskorrigentien, z.B. Fruchtauszüge, Fruchtsaftkonzentrate etc.

In einer Ausführungsform des unter a) beschriebenen Verfahrensschrittes kann der schwer wasserlösliche Arzneistoff in

35       mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmitteln gelöst

oder suspendiert werden. Wasser kann bereits zugegen sein, ist aber nicht zwingend notwendig.

5 Als organische Lösungsmittel für den schwer wasserlöslichen  
Arzneistoff können beispielsweise mit Wasser mischbare orga-  
nische Lösungsmittel ausgewählt werden, aus der Gruppe be-  
stehend aus: mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel-  
systeme; niedere Alkohole, wie z.B. Methanol, Ethanol, Iso-  
propanol; niedere Ketone, wie z.B. Aceton; Glycerol, Poly-  
10 ethylenglykole, 1,2-Propylenglykol, Tetrahydrofurfurylalko-  
holpolyethylenglykoether (Tetraglykol); niedere Ether; nie-  
dere Ester; sowie deren Mischungen.

15 Je nach lipophilem bzw. hydrophilem Charakter des Arznei-  
stoffs kann sich dabei vor der Vermischung mit dem, vorteil-  
haft in wäßriger Lösung vorliegenden, hydrophilen Peptid,  
eine klare Lösung oder eine Suspension des schwer wasserlös-  
lichen Arzneistoffes ergeben.

20 Die mit diesem einfachen Verfahren erhaltenen, stabilen Lö-  
sungen des schwer wasserlöslichen Arzneistoffes können be-  
reits als arzneiliche Zubereitungen angesehen und als solche  
auch verwendet werden.

25 Die Stabilität des wäßrig/organischen Systems ist unter in  
vitro wie auch in vivo Bedingungen jedoch nicht an die Anwe-  
senheit des organischen Lösungsmittels wie z.B. Alkohol ge-  
bunden, wie man zunächst vermuten könnte. Diese Tatsache  
läßt sich durch Entfernen des Alkohols, z.B. durch Evapora-  
30 tion leicht zeigen, im Gegensatz zu handelsüblichen Arznei-  
zubereitungen (flüssige Arzneizubereitungen zur oralen oder  
peroralen Einnahme, wie z.B. Tropfen) des Standes der Tech-  
nik.

35 Dem organischen Zusatz in den erfindungsgemäßen Produkten  
dürfte damit eine Vehikelfunktion zukommen, indem beispiels-

weise durch Veränderung der Hydrathülle der von Kollagen abgeleiteten Substanz, wie Gelatine, deren lipophile Bezirke aktiviert werden. Auf diese Weise können bevorzugt Wechselwirkungen zwischen der Gelatine und lipophilen Molekülteilen eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffmoleküls stattfinden.

Eine Modifizierung des unter a) beschriebenen Verfahrensschrittes ergibt sich im Falle von hydrophilen Peptiden, die sich in kaltem Wasser (Wasser von Raumtemperatur) auflösen, wie z.B. Kollagenhydrolysaten oder Gelatinederivaten. Diese Stoffe können beispielsweise direkt mit einer wäßrig/alkoholischen Lösung eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffs vermischt und somit darin aufgelöst werden.

Eine weitere Ausführungsform des unter a) beschriebenen Verfahrensschrittes zur Herstellung von flüssigen, wäßrigen und stabilen Lösungen eines Arzneistoffes im Sinne der Erfindung kann dann angewendet werden, wenn dieser im sauren oder basischen Medium beispielsweise unter Salzbildung löslich ist. Bei dieser Verfahrensvariante kann auf organische Lösungsmittel teilweise, aber überraschenderweise auch ganz verzichtet werden.

Die erfindungsgemäße Vorgehensweise soll hier beispielhaft an einem Arzneistoff dargestellt werden, der im basischen Medium unter Salzbildung in Lösung überführt werden kann:

Vorzugsweise wird ein solcher Arzneistoff im wäßrig-ammoniakalischen Medium bei pH-Werten oberhalb von 7 gelöst und mit dem hydrophilen Peptid, oder wäßrigen Lösungen davon, homogen vermischt, so daß eine klare Lösung entsteht. Ist der Arzneistoff zersetzlich, z.B. durch Kohlendioxidzutritt, wird vorteilhaft unter Inertgasatmosphäre (z.B. Stickstoff- oder Argonbegasung) gearbeitet.

Die Salzbildung kann danach unter Säurezusatz rückgängig gemacht werden, oder das Ammoniak bevorzugt durch die im unten beschriebenen Verfahrensschritt der Trocknung (b) angegebenen Methoden, z.B. durch einfache Evaporation oder Gefrier-

5       trocknung entfernt werden.

Bei Arzneistoffen mit Basencharakter ist umgekehrt zu ver-

fahren.

10       Nicht jeder Arzneistoff kann jedoch unter Salzbildung in wäßrigem Medium in Lösung gebracht werden, da auch Arzneistoffsalze schwer wasserlöslich sein können. Trotzdem lassen sich in einer weiteren Ausbildungsform des erfindungsgemäßen Verfahrensschrittes a) unter Salzbildung in den obengenan-

15       nten organischen Lösungsmitteln, insbesondere Polyethylenglykolen, 1,2-Propylenglykol oder Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykolether (Tetraglykol) von solchen Stoffen Lö-

sungen herstellen. So ist beispielsweise von Glibenclamid oder Indometacin bekannt, daß man diese Stoffe mittels Ammo-

20       niakzusatz in Polyethylenglykolen lösen kann.

Gibt man diese (wasserfreien) Lösungen von Arzneistoff-Salzen in eine wäßrige Lösung des hydrophilen Peptids, die zuvor auf einen pH-Wert eingestellt wurde, der die Salzbildung rückgängig macht, bzw. stellt man die wäßrige Lösung des hydrophilen Peptids erst nach der Zugabe der organischen Salz-

25       lösung auf einen pH-Wert ein, der die Salzbildung rückgängig macht erhält man ebenfalls erfindungsgemäße Arzneistoff-Lösungen.

30       Das verwendete organische Lösungsmittel braucht in diesem Fall nicht aus der Zubereitung entfernt zu werden, da ihm gleichzeitig eine Weichmacherfunktion zukommt, beispielsweise bei der erfindungsgemäßen Cryopellet-Herstellung mit

35       Gelatine oder anderen von Kollagen abgeleiteten Substanzen.

- Bei einer weiteren Ausbildungsform der Stufe a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein schwer wasserlöslicher Arzneistoff zunächst trocken mit dem hydrophilen Peptid vermischt und nach Zugabe eines der beschriebenen, flüchtigen, organischen Lösungsmittel (z.B. Alkohol) mit diesem geknetet. Nach dem Trocknen des Lösungsmittels erhält man eine pulverisierbare Masse mit den erfindungsgemäß beschriebenen Eigenschaften.
- 10 In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann der Arzneistoff nach Überführen in Lösung direkt auf das hydrophile Peptid aufgebracht werden, z.B. durch Aufsprühen in einer Wirbelschichtanlage.
- 15 Im Verfahrensschritt a) können in allen beschriebenen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens Dehydratationsmittel, wie z.B. die aufgeführten organischen Lösungsmittel verwendet werden. Solche Zusätze können nach Auflösung der tripelhelikalen Struktur, beispielsweise von Gelatine oder fraktionierter Gelatine eine trans-cis-Konformationsumstellung der nun freien alpha-Ketten bewirken, sodaß der Arzneistoff bevorzugt in Wechselwirkung mit den lipophilen Bezirken der Gelatine bzw. fraktionierten Gelatine treten kann (Konjugatbildung). Nach Rehydratisierung wird der betreffende Arzneistoff in der sehr rasch zurückgebildeten Ursprungskonformation der Gelatine inkorporiert.
- 30 Bei dem unter b) angegebenen Verfahrensschritt werden das oder die Lösungsmittel aus der in Stufe a) des erfindungsgemäßen Verfahrens erhaltenen Mischung entfernt. Dies kann beispielsweise durch Aufkonzentrierung, Evaporation, Trocknung oder Kombinationen der genannten Prozesse geschehen, wobei sich verschiedene Verfahrensvarianten ergeben können.

## Variante A:

In einer Ausbildungsform des erfindungsgemäßen Verfahrensschrittes (b) kann beispielsweise durch einfache Lufttrocknung und anschließende Mahlung ein Gelatinegranulat mit erfindungsgemäßen Eigenschaften erhalten werden. Bei der Trocknung kann zur Beschleunigung des Trocknungsvorgangs und zur Einhaltung von niedrigen Temperaturen unter Vakuum (ca. 3000 bis 5000 Pa (ca. 30 bis 50 mbar)), beispielsweise bei Trocknungstemperaturen von bis zu 50°C gearbeitet werden.

## Variante B:

Durch übliche Sprühtrocknung werden Wasser bzw. ein flüchtiges, organisches Lösungsmittel bzw. das Ammoniak entfernt. Man gewinnt ein üblicherweise trockene Pulver. In herkömmlichen Sprühtrocknungsanlagen verwendet man normalerweise als Prozeßgas Luft mit einer Eintrittstemperatur zwischen 100°C und 300°C, wobei sich eine mittlere Temperaturdifferenz zwischen Prozeßgas und Gut von 50°C bis 100°C ergeben kann. Als Prozeßgas kann bei Vorliegen von besonders oxidationsempfindlichen Substanzen auch ein Inertgas, wie z.B. Stickstoff eingesetzt werden.

Organische Lösungsmittel können vor der Sprühtrocknung entfernt werden, z.B. durch Evaporation und können so einfach und wirtschaftlich zur erneuten Verwendung wiedergewonnen werden.

## Variante C:

Die Zubereitung wird durch übliche Gefriertrocknung in den trockenen, festen Zustand überführt.

Das Einfrieren der Zubereitung kann beispielsweise in der Gefriertrocknungsanlage selbst erfolgen, z.B. im Bereich von -10°C bis -40°C. Das vollständige Einfrieren kann durch eine sprunghafte Änderung der Leitfähigkeit in der zu ge-



frierenden Probe leicht festgestellt werden. Die eigentliche Trocknung wird bei Temperaturen von 15°C unterhalb des Sublimationspunktes von Wasser bei einem Druck von 0,1 Pa bis 10<sup>2</sup> Pa (0,001 mbar bis 1,03 mbar) durchgeführt. Der Trocknungsvorgang, der in einer herkömmlichen Gefriertrocknungsanlage (Kondensatortemperatur: ca. -40°C) bei -25°C und 33 Pa (0,33 mbar) in der Primärtrocknung unter Sublimation des gefrorenen Wassers ablaufen kann, führt nach Sekundärtrocknung (Desorption) zu einem gefriergetrockneten Produkt.

Organische Lösungsmittel können vor der Sprühtrocknung entfernt werden, z.B. durch Evaporation und können so einfach und wirtschaftlich zur erneuten Verwendung wiedergewonnen werden.

Flüssige, erfindungsgemäße Zubereitungen von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen lassen sich in einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zu festen oder halbfesten bzw. gelförmigen Formkörpern weiterverarbeiten. Solche Zubereitungen zeichnen sich durch eine stabile Fixierung des molekulardispersen Zustands des schwer wasserlöslichen Arzneistoffes in einer Matrix aus dem hydrophilen Peptid, insbesondere von Kollagen abgeleiteten Substanzen, aus. Sie lassen sich im wässrigen bzw. physiologischen Milieu vollständig in einen stabilen, flüssigen, gelösten Zustand zurückführen (redispergieren).

Bevorzugt lassen sich derartige Zubereitungen direkt, oder nach Aufkonzentrieren, mittels des Cryopel<sup>R</sup>-Verfahrens (Messer Griesheim GmbH) zu den in zahlreichen Patentanmeldungen (z. B. der Patentanmeldung P 42 01 179.5 vom 17.01.1992) der ALFATEC-Pharma GmbH beschriebenen Cryopellets in flüssigem Stickstoff formen und anschließend gefriertrocknen. Auf diese Weise gewinnt man, unter Erhalt der erfindungsgemäßen Eigenschaften, nach einem, für empfindliche Arzneistoffe geeigneten, schonenden Verfahren gefriergetrocknete Cryopel-

lets, die sich beispielsweise aufgrund ihrer Lagerstabilität, hohen mechanischen Stabilität, guten Fließeigenschaften, variabel gestaltbaren Durchmessers von 0,2 - 12 mm u.a. entweder in konventionelle Hartgelatinekapselformen abfüllen lassen oder in Dosierspendern abgefüllt als einzeldosierte Akutformen verwenden lassen.

Durch geeignete Hilfsstoffzusätze, wie z.B. Mannit können mittels Gefriertrocknung extrem schnell in kaltem Wasser auflösbare Zubereitungen ("feste Tropfen") hergestellt werden.

Weist das hydrophile Peptid sol-gel bildende Eigenschaften auf, wie beispielsweise bei Verwendung von Gelatine oder fraktionierter Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb von ca.  $9,5 \times 10^4$  D lassen sich durch Zusatz der beschriebenen Weichmacher halb feste bis gelförmige Konsistenzen der Zubereitung einstellen, wie sie auch von konventionellen Weichgelatinekapselformen her bekannt sind.

Das Mengenverhältnis des hydrophilen Peptids zu Weichmacher kann von 1:0,001 bis 1:50, insbesondere von 1:0,1 bis 1:5, angegeben in Gewichtsteilen, variiert werden.

Dabei zeigt sich, daß die Weichmachersubstanzen, die chemisch gesehen zur Gruppe der Polyole gehören, neben einem Einfluß auf die Hydrathülle des hydrophilen Peptids wie z.B. Gelatine oder fraktionierte Gelatine, verbunden mit einer Aktivierung lipophiler Molekülbezirke, auch die Stabilisierung und den Grad helikaler Konformation dieser Moleküle bestimmen können. Dadurch können noch intensivere Wechselwirkungen (Konjugatbildung) zwischen der Gelatine bzw. fraktionierten Gelatine und lipophilen Molekülteilen eines erfindungsgemäßen Arzneistoffes stattfinden. Erstaunlicherweise kann somit der Beladungsgrad der erfindungsgemäßen Matrix mit Arzneistoff sehr hoch gewählt werden (bis 0,5:1), ohne

daß sich Probleme mit der Stabilität der molekulardispersen Verteilung ergeben.

5        Besonders schonend und zu einem optisch ansprechenden Produkt mit erstaunlicher technologischer Vielfalt und Vorteilen läßt sich eine solche erfindungsgemäße, Zubereitung zu Cryopellets formen, die durch direktes Eintropfen bzw. Eindosieren der zu verarbeitenden Masse in ein Tauchbad mit Flüssigstickstoff, z.B. mittels des CryopelR-Verfahrens  
10        (siehe oben) hergestellt werden. Im Bedarfsfall kann durch Trocknung solcher Cryopellets ein Produkt erhalten werden, das sich vorteilhaft in Hartgelatinekapseln abfüllen läßt, optisch sehr ansprechend ist, und auf einfachem und wirtschaftlichem Wege gewonnen wird, unter Erhalt der erfindungsgemäßen Eigenschaften.  
15

      Solche halbfesten bis gelförmigen Zubereitungen können auch als Füllgut, sowohl für konventionelle Weichgelatinekapseln dienen, als auch als Füllgut für Weichgelatinekapseln, die  
20        durch Eindosieren in Flüssigstickstoff geformt werden. Halbfeste Massen sind auch in andere geeignete Behältnisse, wie z.B. gekühlte Blister oder ähnliche Hohlformen eindosierbar. Die Blister können anschließend direkt versiegelt werden und man gewinnt einzeldosierbare Arzneiformen.

25        Neben den bisher bereits erwähnten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens ergibt sich eine weitere Ausführungsform aus der Kenntnis über die Qualität des eingesetzten hydrophilen Peptids.

30        Bezüglich von Kollagen abgeleiteten Substanzen ist beispielsweise bekannt, daß ihr Aschegehalt, d.h. der Entsalzungsgrad in Abhängigkeit von der Herstellung variiert. Bei handelsüblichen Gelatinesorten kann der Aschegehalt bis  
35        zu 2 Gew.% betragen. Bei guten Qualitäten liegt der Rest-

aschegehalt jedoch herstellungsbedingt bei Werten unterhalb von 0,2 Gew. %.

5 Andererseits ist von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen, z.B. von Arzneistoffen mit polarem Charakter bekannt, daß sie mit Calcium- oder Magnesiumionen Komplexe bilden können. Diese Zusätze von zweiwertigen Ionen bewirken durch Wechselwirkung mit den polaren Gruppen dieser Stoffe eine Konjugat- (Komplexbildung) der beiden Komponenten.

10 Wechselwirkungen solcher Komplexe aus schwer wasserlöslichen Arzneistoffen mit Calcium- oder Magnesiumsalzen, mit den funktionellen Gruppen eines hydrophilen Peptids führen zu einer wirkungsvollen Stabilisierung des molekulardispersen  
15 Zustands im Sinne der Erfindung, die ohne das hydrophile Peptid nicht möglich wäre und daher zu Ausfällungen des schwer wasserlöslichen Arzneistoffs im physiologischen Milieu führen würde.

20 Daher wird bei dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens nun beispielsweise eine handelsübliche Gelatine mit einem höheren Aschegehalt (Salzgehalt) verwendet. Andererseits kann einer herstellungsbedingt vollentsalzten Gelatinesorte eine definierte Menge von Calcium- oder Magnesiumsalzen (z.B. 1 bis 2 Gew. % Calciumchlorid oder Magnesiumchlorid) kontrolliert zugesetzt werden.  
25

Außerdem fördern die Calciumionen durch Komplexbildung mit Bestandteilen der Zellmembran die Resorption des schwer wasserlöslichen Arzneistoffes.  
30

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffs können sowohl für pharmazeutische, kosmetische als auch für diätetische (health care) Zwecke geeignet sein.  
35

Unter einer pharmazeutischen Zubereitung im Sinne der Erfindung werden sowohl Arzneimittelzubereitungen, als auch kosmetische oder diätetische Lebensmittelzubereitungen (health care) verstanden.

5

Pulverförmige Zubereitungen können durch Konfektionierung in geeignete Behältnisse (z.B. Beutel) zur Herstellung von flüssigen, wäßrigen, einnehmbaren Arzneilösungen dienen. Das Pulver kann ebenso in übliche Hartgelatine kapseln abgefüllt werden, zu klassischen Pellets oder Granulaten weiterverarbeitet werden und dann in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden. Komprimierung nach üblichen Methoden zu Tabletten, Herstellung von Dragees, Herstellung von magensaftresistent überzogenen Arzneiformen etc., ggf. unter Anwendung üblicher Tablettierhilfsstoffe, wie z.B. FST-Komplex, ist ebenfalls möglich. Vorteilhafterweise sind erfindungsgemäße Zubereitungen, die von Kollagen abgeleitete Substanzen wie z.B. Kollagenhydrolysate enthalten, zur Direkttablettierung geeignet.

20

Erfindungsgemäß lyophilisierte Zubereitungen, besonders bei Verwendung niedermolekularer Gelatinesorten, Kollagenhydrolysaten oder Gelatinederivaten lassen sich in kaltem Wasser beschleunigt wiederauflösen. Solche Zubereitungen können auch als Basis für sterile Arzneiformen wie z.B. Parenteralia oder Ophthalmika dienen. Dabei können als Behältnisse für Injektionslösungen z.B. übliche Zweikammerspritzen verwendet werden.

25

Parenterale Arzneiformen im Sinne der Erfindung zeichnen sich aufgrund der einfachen Zusammensetzung des Systems, unter Verwendung von unbedenklichen, und für i.v. Zwecke bewährten Hilfsstoffen besonders durch hohe Verträglichkeit aus.

35

Auch transdermale Zubereitungen bzw. Verarbeitung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit üblichen Hilfsstoffen zu einer transdermalen Zubereitung ist möglich.

- 5 Erfindungsgemäße Arzneizubereitungen lassen sich auch zur nasalen oder pulmonalen Applikation einsetzen. Pulverförmige Systeme können beispielsweise zur Herstellung von Inhalations-Arzneiformen dienen. Cryopellets können sich bevorzugt für nasale Applikationszwecke eignen, z.B. aufgrund ausgeprägter bioadhäsiver Eigenschaften.
- 10

Darüberhinausgehend können die erfindungsgemäßen Systeme in Abhängigkeit der eingesetzten, zu solubilisierende Substanzen auch als diätetische Lebensmittel (health care) Verwendung finden oder in technischen Bereichen zur Anwendung kommen.

15

Durch die vorliegende Erfindung ist es ebenfalls möglich, auch schwer wasserlösliche, synthetische bzw. pflanzliche Süßstoffe, z.B. zur Verwendung als diätetisches Lebensmittel, in eine lösungsvermittelte Form zu bringen. Von Steviosid, einem Diterpensäure-glucosyl-sophorosid aus Stevia rebaudiana, ist beispielsweise bekannt, daß die Süßwirkung gegenüber Saccharose zwar um das 150 bis 300-fache stärker ist, die Substanz sich selbst in heißen Getränken aber schlecht auflöst. In cryopelletierter Form vorliegendes Steviosid, das erfindungsgemäß lösungsvermittelt ist, läßt sich besonders vorteilhaft in Dosierspender zur Einzelentnahme konfektionieren.

20

25

30

Im Rahmen seines Fachwissens kann der Fachmann leicht selbstständig weitere Verfahrensvarianten ausarbeiten. Folgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

**Beispiel 1:**

5 1400 g Gelatinepulver (30 Bloom) werden in 14 l dest. Wasser  
20 min vorgequollen und danach bei 40°C eine Lösung herge-  
stellt.

10 100 g Hydrochlorothiazid werden in 7 l Ethanol gelöst und  
mit der Gelatinelösung homogen vermischt, bis eine klare Lö-  
sung entsteht.

15 Nach Evaporation des Ethanols wird durch Sprühtrocknung, bei  
der die Eintrittstemperatur des Prozessgases bis zu 180°C  
und die Austrittstemperatur 80°C beträgt, wird Lösungsmittel  
entzogen und man erhält ein Pulver.

20 150 mg des Pulvers (entsprechend 10 mg Hydrochlorothiazid)  
werden in 25 ml künstlichem Magensaft bei 37°C wiederaufge-  
löst. Es ergibt sich eine klare Lösung.

Das erhaltene Pulver wird nach Trockengranulation mit übli-  
chen Tablettierhilfsstoffen (FST-Komplex) gemischt und auf  
einer Tablettenmaschine zu Tabletten mit einem Gehalt von 10  
mg Hydrochlorothiazid verpreßt.

25 **Beispiel 2:**

Die Durchführung erfolgt analog Beispiel 1 unter Verwendung  
eines Gelatinepulvers mit 150 Bloom.

30 Das analog Beispiel 1 erhaltene Pulver wird nach Vermischen  
mit Lactose als Füllstoff zu Hartgelatine kapseln mit einem  
Gehalt von 10 mg Hydrochlorothiazid weiterverarbeitet.

**Beispiel 3:**

- 150 g handelsübliches Kollagenhydrolysat  
5 150 g Mannit  
700 g dest. Wasser

Das Mannit und das Kollagenhydrolysat werden in 350 g des Wassers gelöst. Durch Zugabe von Ammoniaklösung wird ein pH-Wert zwischen 8 und 10 eingestellt.

50 g Quercetin werden in 350 g Wasser homogen verteilt und unter Stickstoffbegasung mittels Ammoniaklösung ein pH-Wert zwischen 8 und 10 eingestellt.

15 Beide Lösungen werden vermischt und durch Eintropfen der Masse in ein Tauchbad mit Flüssigstickstoff mittels des Cryopel<sup>R</sup>-Dosiersystems werden Pellets mit einem Durchmesser von 5 mm geformt.

20 Die gefrorenen Pellets werden in einer Gefriertrocknungsanlage mit einer Primärtrocknung bei -25°C und 5 Pa (0,05 mbar) und einer Sekundärtrocknung bei 22°C getrocknet.

25 Die getrockneten Pellets können als einzeldosierbare Arzneiform in einen Dosierspender abgefüllt werden. Sie sind in kaltem Wasser leicht löslich, wobei sich eine klare Lösung ergibt.

30



5

**Patentansprüche**

10

1. Schwer wasserlösliche Wirkstoffe enthaltende Zubereitung, gekennzeichnet durch eine molekulardisperse Verteilung des schwer wasserlöslichen Wirkstoffes in einem hydrophilen Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D.

15

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid Kollagen, eine von Kollagen abgeleitete Substanz oder eine Mischung aus von Kollagen abgeleiteten Substanzen ist.

20

3. Zubereitung nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid ein Sol-Gel-Bildner ist.

25

4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid Gelatine, fraktionierte Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat ist.

30

5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine oder fraktionierte Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb von  $9,5 \times 10^4$  D besitzt.

35

6. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid ein Elastinhydrolysat ist.

7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid ein Pflanzenprotein oder ein Pflanzenproteinhydrolysat ist.
- 5 8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie in flüssiger Form vorliegt.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie in halbfester bis gelförmiger Form vorliegt.
- 10 10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie in fester Form vorliegt.
- 15 11. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie in sprühgetrockneter Form vorliegt.
12. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie in gefriergetrockneter Form vorliegt.
- 20 13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis des schwer wasserlöslichen Wirkstoffes zu dem hydrophilen Peptid 1:0,5 bis 1:1000 beträgt.
- 25 14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, enthaltend zusätzliche hydrophile Makromoleküle aus der Gruppe: Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Traganth, Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginate, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykole, Polyacrylsäure, und Polymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern; sowie deren Mischungen, in einem Gewichtsverhältnis zu dem hydrophilen Peptid bis zu 1:1.
- 30
- 35

15. Zubereitung von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen, enthaltend eine Zubereitung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 14 neben pharmazeutisch üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
- 5 16. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Weichmacher aus der Gruppe: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Triacetin, Sorbitol, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucosesirup, Polyole, Zuckeralkohole; sowie deren Mischungen, enthält.
- 10 17. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von Pepid zu Weichmacher 1:0,001 bis 1:50 beträgt.
- 15 18. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Pulver ist.
- 20 19. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Granulat/Pellet ist.
20. Zubereitung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Cryopellet vorliegt.
- 25 21. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Tablette ist.
- 30 22. Zubereitung nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Pulver, die Tablette, das Granulat/Pellet oder das Cryopellet in Hartgelatine kapseln abgefüllt ist.
- 35 23. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Weichgelatine kapsel ist.

24. Verfahren zur Herstellung einer schwer wasserlösliche Wirkstoffe enthaltenden Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 a) den schwer wasserlöslichen Wirkstoff in einem Lösungsmittel suspendiert oder löst und diese Suspension oder Lösung mit einer wäßrigen Lösung eines hydrophilen Peptids mit einem Molekulargewicht über 100 D vermischt, und

10 b) das oder die Lösungsmittel entfernt und so den Wirkstoff molekulardispers verteilt.

15 25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) den schwer wasserlöslichen Wirkstoff in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe: mit Wasser mischbare organische Lösungsmittelsysteme; niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol; niedere Ketone wie Aceton; Glycerol, Polyethylenglykole, 1,2-Propylenglykol; 20 niedere Ether; niedere Ester; sowie deren Mischungen löst.

25 26. Verfahren nach Anspruch 24 und/oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel zur Veränderung der Hydrathülle des hydrophilen Peptids zusetzt.

30 27. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) den schwer wasserlöslichen Wirkstoff unter Salzbildung löst.

35 28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an Stufe a) die Salzbildung wieder rückgängig macht.

29. Verfahren nach Anspruch 27 und/oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß man die Salzbildung mittels Ammoniak durchführt.
- 5 30. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß man unter Inertgasatmosphäre, wie Stickstoff oder Argon arbeitet.
- 10 31. Verfahren nach Anspruch 24 und/oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß man ein flüchtiges, mit Wasser mischbares, organisches Lösungsmittel vor oder in Stufe b) entfernt.
- 15 32. Verfahren nach den Ansprüchen 24 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe b) alle Lösungsmittel entfernt.
- 20 33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß man sprühtrocknet.
- 25 34. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß man gefriertrocknet.
- 30 35. Verfahren nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß man vor der Gefriertrocknung die Mischung aus schwer wasserlöslichem Wirkstoff und hydrophilem Peptid zu Cryopellets formt.
- 35 36. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen nach einem der Ansprüche 24 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) zusätzliche hydrophile Makromoleküle aus der Gruppe: Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Traganth, Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginate, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvi-

nylpyrrolidon, Polyethylenglykole, Polyacrylsäure, und Polymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern; sowie deren Mischungen, in einem Gewichtsverhältnis zu dem hydrophilen Peptid bis zu 1:1 zusetzt.

5

37. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen nach einem der Ansprüche 24 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) oder nach Stufe b) pharmazeutisch übliche Träger- und Hilfsstoffe zusetzt.
- 10
38. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß man als hydrophiles Peptid Gelatine oder fraktionierte Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb  $9,5 \times 10^4$  D einsetzt.
- 15
39. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß man der Mischung aus schwer wasserlöslichem Arzneistoff und hydrophilem Peptid einen oder mehrere Weichmacher aus der Gruppe: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Triacetin, Sorbitol, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucosesirup, Polyole, Zuckeralkohole; sowie deren Mischungen, zusetzt.
- 20
40. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß man den Weichmacher zur Veränderung der Helikalität des hydrophilen Peptids zusetzt.
- 25
41. Verfahren nach einem der Ansprüche 38 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß man aus der Mischung aus schwer wasserlöslichem Arzneistoff, hydrophilem Peptid und Weichmacher durch Eintropfen in Flüssigstickstoff Weichgelatine kapseln formt.
- 30
42. Verfahren nach einem der Ansprüche 38 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß man aus der Mischung aus schwer
- 35

wasserlöslichem Arzneistoff und hydrophilem Peptid mit Weichmacher durch Eintropfen in Flüssigstickstoff Cryo-pellets formt.

- 5      43. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß man ein hydrophiles Peptid mit einem Aschegehalt unterhalb von 2 Gew.% einsetzt.
- 10      44. Verfahren nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß man das hydrophile Peptid mit einem Aschegehalt unterhalb von 0,2 Gew.% einsetzt.
- 15      45. Verfahren nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß man dem hydrophilen Peptid kontrolliert Calcium- oder Magnesiumsalz zusetzt.
- 20      46. Verfahren zur Herstellung einer schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man den schwer wasserlöslichen Arzneistoff und ein hydrophiles Peptid mit einem Molekulargewicht über 100 D trocken mischt und mit einem flüchtigen organischen Lösungsmittel aus der Gruppe: Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton; sowie deren Mischungen knetet und anschließend trocknet.
- 25      47. Verwendung einer schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Herstellung einer oralen bzw. peroralen pharmazeutischen Zubereitung.
- 30      48. Verwendung einer schwer wasserlösliche Arzneistoffe enthaltenden Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Herstellung einer parenteralen pharmazeutischen Zubereitung.
- 35

- 49.. Verwendung einer schwer wasserlösliche Arzneistoffe  
enthaltenden Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis  
23 zur Herstellung einer transdermalen pharmazeutischen  
Zubereitung.
- 5
50. Verwendung einer schwer wasserlösliche Arzneistoffe  
enthaltenden Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis  
23 in der Pharmazie.
- 10
51. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Zuberei-  
tung nach einem der Ansprüche 1 bis 23.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/DE 93/00592

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K9/16; A61K9/14; A61K47/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AU, A, 495 261 (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF VICTORIA AND PETER SPEISER) 17 March 1977  see page 5, paragraph 2 see page 13; example 1 see page 15; example 8 see page 15 - page 17; example 9 see claims 1, 3, 4	1, 10, 12, 13, 18, 24-26, 31, 32, 34, 46-51
X	EP, A, 0 285 682 (E. HOFFMANN-LA ROCHE & CO) 12 October 1988 see page 4 - page 5; example 1  -/-	1, 3, 4, 11, 16, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23 August 1993 (23.08.93)

Date of mailing of the international search report  
01 September 1993 (01.09.93)

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
  
Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00592

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 366 835 (JOHN WYETH & BROTHER LTD) 5 May 1978  see page 6, line 11 - line 29 see page 10; example 1	1,3,4, 12,21, 24,32, 34,37
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 51, no. 11 18 July 1981 & JP,A,56 049 315 (MORISHITA MASATAKA ET AL) 2 May 1981 see abstract	24-26, 31,36, 38,40
X	EP, A, 0 140 255 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD) 8 May 1985  see page 5, paragraph 4 - page 7, paragraph 1 see page 11 - page 12; example 12	1-4,8, 13,15, 18,24, 31-34,48
X	WO,A,9 106 286 (ENZYTECH INC) 16 May 1991 see page 15 - page 16; example 1	1,7,24
X	EP,A,0 282 020 (NISSHIN CHEMICALS CO LTD) 14 September 1988  see page 3, line 21 - line 37 see page 4 - page 5; examples 1-3 see claims 1,6,9	1,3,4, 8-10,13, 18-20, 22,23
X	FR,A,1 259 081 (F. HOFMANN- LA ROCHE & CIE S.A.) 13 March 1961  see page 2, line 25 - line 56 see page 3, example 4 see claims 1,5	1,4,13, 15,24-27, 32,47-51
X	US,A,3 435 110 (NICHOLS J. ET AL) 25 March 1969 see column 1, line 35 - line 45 see column 4, example 9 see claim 1	1-3,10, 11,13,21
X	US,A,4 948 580 (BROWNING I. ET AL) 14 August 1990 see column 5 - column 6; examples 1-3	1,3-5,9
	-/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00592

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,3 959 472 (CANNALONGA M.A. ET AL) 25 May 1976  see column 4 - column 6; example 1	1,3,4, 11,21, 24,27, 32,33, 37,47, 50,51
A	EP,A,0 362 582 (MESSER GRIESHEIM GMBH) 11 April 1990 see claim 1	20,35, 41,42
A	EP,A,0 172 710 (UNITAKA LTD) 26 February 1986 see page 15 - page 16; example 1	1,23

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9300592  
SA 75928

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AU-A-495261	17-03-77	None	
EP-A-0285682	12-10-88	US-A- 4670247	02-06-87
FR-A-2366835	05-05-78	GB-A- 1548022	04-07-79
		AU-B- 513845	08-01-81
		AU-A- 2882577	22-03-79
		CA-A- 1097233	10-03-81
		CH-A- 633717	31-12-82
		DE-A, C 2744493	13-04-78
		JP-C- 1446344	30-06-88
		JP-A- 53044619	21-04-78
		JP-B- 62050445	24-10-87
		LU-A- 78259	09-06-78
		NL-A- 7710876	10-04-78
		US-A- 4305502	15-12-81
		BE-A- 859291	30-03-78
		CA-A- 1083042	05-08-80
		JP-C- 1509556	26-07-89
		JP-A- 61118314	05-06-86
		JP-B- 63052008	17-10-88
		US-A- 4371516	01-02-83
EP-A-0140255	08-05-85	JP-A- 60084213	13-05-85
		JP-A- 60089418	20-05-85
		JP-C- 1713509	27-11-92
		JP-B- 3072046	15-11-91
		JP-A- 60097918	31-05-85
		JP-B- 5012328	17-02-93
		JP-A- 60112713	19-06-85
		DE-A- 3484951	26-09-91
		DE-A- 3486029	18-02-93
		EP-A, B 0139286	02-05-85
		EP-A, B 0138216	24-04-85
		US-A- 5021241	04-06-91
		US-A- 5081156	14-01-92
		US-A- 4774091	27-09-88
		US-A- 4855134	08-08-89
WO-A-9106286	16-05-91	AU-B- 634606	25-02-93

EPO FORM P0079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9300592  
SA 75928

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9106286		AU-A- 6756290	31-05-91
		EP-A- 0499619	26-08-92
		JP-T- 4506931	03-12-92
EP-A-0282020	14-09-88	JP-A- 1203335	16-08-89
		JP-A- 63218618	12-09-88
		US-A- 5080907	14-01-92
FR-A-1259081		GB-A- 887901	
US-A-3435110	25-03-69	None	
US-A-4948580	14-08-90	None	
US-A-3959472	25-05-76	AT-B- 353232	12-11-79
		BE-A- 797921	09-10-73
		CH-A- 586568	15-04-77
		DE-A- 2317434	06-12-73
		FR-A, B 2179899	23-11-73
		GB-A- 1422974	28-01-76
		JP-C- 987059	21-02-80
		JP-A- 49007415	23-01-74
		JP-B- 54018331	06-07-79
		NL-A- 7304921	12-10-73
		US-A- 3947596	30-03-76
		US-A- 3914430	21-10-75
		US-A- 3962384	08-06-76
EP-A-0362582	11-04-90	CH-A- 677141	15-04-91
		JP-A- 2191538	27-07-90
		US-A- 4967571	06-11-90
EP-A-0172710	26-02-86	JP-A- 61044825	04-03-86
		DE-A- 3585575	16-04-92
		US-A- 4655211	07-04-87

EPO FORM P0679

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 93/00592

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. 5 A61K9/16;                      A61K9/14;                      A61K47/42		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	AU,A,495 261 (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF VICTORIA AND PETER SPEISER) 17. März 1977  siehe Seite 5, Absatz 2 siehe Seite 13; Beispiel 1 siehe Seite 15; Beispiel 8 siehe Seite 15 - Seite 17; Beispiel 9 siehe Ansprüche 1,3,4 --- X EP,A,0 285 682 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO) 12. Oktober 1988 siehe Seite 4 - Seite 5; Beispiel 1 --- -/-	1,10,12, 13,18, 24-26, 31,32, 34,46-51         1,3,4, 11,16,17
<p><sup>9</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <b>23.AUGUST 1993</b>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <b>01.09.93</b>
Internationale Recherchenbehörde <b>EUROPAISCHES PATENTAMT</b>		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <b>BOULOIS D.</b>

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR,A,2 366 835 (JOHN WYETH & BROTHER LTD) 5. Mai 1978  siehe Seite 6, Zeile 11 - Zeile 29 siehe Seite 10; Beispiel 1 ---	1,3,4, 12,21, 24,32, 34,37
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 51, no. 11 18. Juli 1981 & JP,A,56 049 315 ( MORISHITA MASATAKA ET AL ) 2. Mai 1981 siehe Zusammenfassung ---	24-26, 31,36, 38,40
X	EP,A,0 140 255 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD) 8. Mai 1985  siehe Seite 5, Absatz 4 - Seite 7, Absatz 1 siehe Seite 11 - Seite 12; Beispiel 12 ---	1-4,8, 13,15, 18,24, 31-34,48
X	WO,A,9 106 286 (ENZYTECH INC) 16. Mai 1991 siehe Seite 15 - Seite 16; Beispiel 1 ---	1,7,24
X	EP,A,0 282 020 (NISSHIN CHEMICALS CO LTD) 14. September 1988  siehe Seite 3, Zeile 21 - Zeile 37 siehe Seite 4 - Seite 5; Beispiele 1-3 siehe Ansprüche 1,6,9 ---	1,3,4, 8-10,13, 18-20, 22,23
X	FR,A,1 259 081 (F. HOFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.) 13. März 1961  siehe Seite 2, Zeile 25 - Zeile 56 siehe Seite 3; Beispiel 4 siehe Ansprüche 1,5 ---	1,4,13, 15, 24-27, 32,47-51
X	US,A,3 435 110 (NICHOLS J. ET AL) 25. März 1969 siehe Spalte 1, Zeile 35 - Zeile 45 siehe Spalte 4; Beispiel 9 siehe Anspruch 1 ---	1-3,10, 11,13,21
X	US,A,4 948 580 (BROWNING I. ET AL) 14. August 1990 siehe Spalte 5 - Spalte 6; Beispiele 1-3 ---	1,3-5,9
	---	-/--

## III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,3 959 472 (CANNALONGA M.A. ET AL) 25. Mai 1976  siehe Spalte 4 - Spalte 6; Beispiel 1 ---	1,3,4, 11,21, 24,27, 32,33, 37,47, 50,51
A	EP,A,0 362 582 (MESSER GRIESHEIM GMBH) 11. April 1990 siehe Anspruch 1 ---	20,35, 41,42
A	EP,A,0 172 710 (UNITAKA LTD) 26. Februar 1986 siehe Seite 15 - Seite 16; Beispiel 1 -----	1,23



**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9300592  
SA 75928

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/08/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
AU-A-495261	17-03-77	Keine	
EP-A-0285682	12-10-88	US-A- 4670247	02-06-87
FR-A-2366835	05-05-78	GB-A- 1548022	04-07-79
		AU-B- 513845	08-01-81
		AU-A- 2882577	22-03-79
		CA-A- 1097233	10-03-81
		CH-A- 633717	31-12-82
		DE-A, C 2744493	13-04-78
		JP-C- 1446344	30-06-88
		JP-A- 53044619	21-04-78
		JP-B- 62050445	24-10-87
		LU-A- 78259	09-06-78
		NL-A- 7710876	10-04-78
		US-A- 4305502	15-12-81
		BE-A- 859291	30-03-78
		CA-A- 1083042	05-08-80
		JP-C- 1509556	26-07-89
		JP-A- 61118314	05-06-86
		JP-B- 63052008	17-10-88
		US-A- 4371516	01-02-83
EP-A-0140255	08-05-85	JP-A- 60084213	13-05-85
		JP-A- 60089418	20-05-85
		JP-C- 1713509	27-11-92
		JP-B- 3072046	15-11-91
		JP-A- 60097918	31-05-85
		JP-B- 5012328	17-02-93
		JP-A- 60112713	19-06-85
		DE-A- 3484951	26-09-91
		DE-A- 3486029	18-02-93
		EP-A, B 0139286	02-05-85
		EP-A, B 0138216	24-04-85
		US-A- 5021241	04-06-91
		US-A- 5081156	14-01-92
		US-A- 4774091	27-09-88
		US-A- 4855134	08-08-89
WO-A-9106286	16-05-91	AU-B- 634606	25-02-93

EPO FORM P003

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9300592  
SA 75928

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/08/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9106286		AU-A- 6756290	31-05-91
		EP-A- 0499619	26-08-92
		JP-T- 4506931	03-12-92
EP-A-0282020	14-09-88	JP-A- 1203335	16-08-89
		JP-A- 63218618	12-09-88
		US-A- 5080907	14-01-92
FR-A-1259081		GB-A- 887901	
US-A-3435110	25-03-69	Keine	
US-A-4948580	14-08-90	Keine	
US-A-3959472	25-05-76	AT-B- 353232	12-11-79
		BE-A- 797921	09-10-73
		CH-A- 586568	15-04-77
		DE-A- 2317434	06-12-73
		FR-A, B 2179899	23-11-73
		GB-A- 1422974	28-01-76
		JP-C- 987059	21-02-80
		JP-A- 49007415	23-01-74
		JP-B- 54018331	06-07-79
		NL-A- 7304921	12-10-73
		US-A- 3947596	30-03-76
		US-A- 3914430	21-10-75
		US-A- 3962384	08-06-76
EP-A-0362582	11-04-90	CH-A- 677141	15-04-91
		JP-A- 2191538	27-07-90
		US-A- 4967571	06-11-90
EP-A-0172710	26-02-86	JP-A- 61044825	04-03-86
		DE-A- 3585575	16-04-92
		US-A- 4655211	07-04-87

EPO FORM P003

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82